

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

27

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Hayavi MORADI

Né le 15 Août 1909, à Téhéran (Iran)

Sulfamides

Elimination et action sur le rein

Président : M. CHEVASSU, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Hayavi MORADI

Né le 15 Août 1909, à Téhéran (Iran)

Sulfamides

Elimination et action sur le rein

Président : M. CHEVASSU, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . . . Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX . . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . . Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ . . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. . .	
DONZELOT . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE AUGUSTE SOUVERAIN

SA MAJESTÉ IMPÉRIALE

REZA SCHAH PAHLAVI

Le rénovateur de l'Iran moderne.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR CHEVASSU

Professeur de clinique urologique à la Faculté
de Médecine de Paris,

Chirurgien de l'hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine,

Chevalier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Hommage de notre gratitude
et de notre profond respect.*

A M. LE PROFESSEUR MARION

Professeur de clinique urologique à la Faculté
de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Hommage respectueux pour l'ac-
cueil et l'enseignement que nous
avons reçus dans son service de
l'hôpital Necker.*

A M. LE DOCTEUR BARBELLION

Assistant à la clinique urologique de la Faculté
de Médecine de Paris

*Qui nous inspira le sujet de cette
thèse et nous guida de ses conseils.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude.*

A M. LE DOCTEUR PALMER
Chef des travaux de gynécologie
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu mettre à notre
disposition les quelques malades du
service de gynécologie de la Faculté.
Nos sincères remerciements.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

De tout temps, les vénérologistes cherchèrent à introduire dans la thérapeutique un médicament, chimique ou autre, pour diminuer la durée de l'évolution de la blennorragie.

La découverte et la synthèse d'un corps sulfamidé par Domagk, en 1935, leur donna l'idée de l'application de ces composés dans le traitement de la gonorrhée.

En effet, depuis l'introduction de ce traitement, la durée de la gonnococcie a diminué dans bien des cas et les complications deviennent plus rares. Actuellement, on les administre à toutes les phases de cette maladie, et leur application s'est montrée satisfaisante, vue leur action nette sur le gonocoque.

Comme toute thérapeutique nouvelle, on chercha à trouver la voie d'absorption la plus rapide, le taux et la durée de l'élimination, son accumulation probable et ses différentes actions sur l'organisme.

Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier la durée et le taux de l'élimination par le rein du 1162 F, qui semble donner un résultat meilleur, et est employé plus couramment que les autres dérivés.

Le mode de détermination des sulfamides dans les urines a été décrit par Marshall, Cutting et Emerson, au cours de leurs études sur l'absorption et l'élimination de ces médicaments. Et nous avons adopté pour nos dosages la méthode de ces auteurs.

Comme les sulfamides sont en partie, sinon totalement éliminées par les urines, nous avons essayé d'étudier en même temps leur action sur le rein, action que nous avons pu suivre sur quelques malades de la consultation externe, soumis à un traitement assez prolongé.

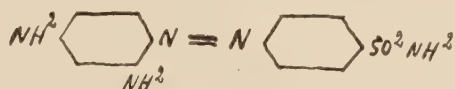
Mais, avant d'entrer dans le cœur même du sujet de notre travail, après avoir esquissé l'historique et le mode d'action des sulfamides, nous dirons quelques mots sur le traitement actuel de la blennorragie.

PREMIÈRE PARTIE

LES SULFAMIDES

HISTORIQUE

Le traitement chimiothérapique antimicrobien n'existait pour ainsi dire pas avant 1935. C'est seulement au début de cette année (1935) que Domagck a révélé l'action antistreptococcique d'un azoïque sulmanidé, dont il venait de faire la synthèse. Il s'agissait du 4 sulfamido 2-4 diaminobenzène dont voici la formule :



C'était une belle découverte et de grosse importance, car la chimiothérapie était peu armée contre le streptococque et les médicaments (sels d'or) dont on disposait jusqu'à cette date n'étaient actifs que près de leur dose toxique.

Ainsi, grâce à Domagck, la chimiothérapie anti-streptococcique et anti-microbienne, en général, voyait s'ouvrir devant elle des perspectives insoupçonnées.

Après cette découverte, l'attention fut attirée sur cette nouvelle médication et des recherches expérimentales furent entreprises, d'abord sur les animaux de laboratoires, ensuite sur l'homme.

Domagck étudia l'action du dérivé qu'il venait de découvrir, sur des souris infectées d'une souche virulente de streptocoque. Parmi elles, il obtint de nombreuses guérisons et survies.

Levaditi et Waismann ont confirmé par la suite les données expérimentales de Domagck et ont précisé le mécanisme d'action de ce dérivé sulfamidé dans l'infection streptococcique.

Mais, dès le début, on se demanda à quoi pouvait bien tenir cette propriété si particulière des azoïques.

J. Tréfouel et Mme J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, au laboratoire de M. Fourneau, à l'Institut Pasteur, montrèrent en Novembre 1935, que, dans le corps utilisé par Domagck, seule une partie de la molécule possédait le pouvoir antistreptococcique, « le para-amino-phényl sulfamide » ou 1162 F, corps préparé dès 1908 par Gehno. Ce corps peut être considéré comme le vecteur de l'activité, les azoïques ou les autres antistreptococciques non azoïques trouvés à ce moment apparaissant comme ses dérivés (corps amino-phényl sulfamidés).

R.-L. Mayer signala que le remplacement de l'amine du 1162 F, par un nitro NO^2 , augmentait l'activité antistreptococcique (et la toxicité) et ainsi, divers dérivés nitro-phényl-sulfamidés furent réalisés.

Buttle et ses collaborateurs en Angleterre, M. Fourneau et ses collaborateurs, en France, constatèrent presque en même temps que la molécule peut subir des modifications importantes tout en conservant ses propriétés anti-streptococciques. C'est ainsi que furent créés divers corps sulfonés ou sulfurés.

Dès l'apparition des premiers anti-streptococciques, on les essaya sur le staphylocoque, le colibacille et d'autres germes ; mais avec les azoïques, on n'obtint pas des résultats bien nets.

Buttle, Gray et Stephenson étudièrent le p.a. phényl sulfamide dans la méningococcie de la souris. Ils obtinrent des résultats favorables qui furent confirmés par Proom et assurés dans la M.C.S.

Partant des constatations de Buttle et des rapports biologiques existant entre le méningocoque et le gonocoque, de nombreux auteurs en France et à l'étranger ont étudié l'action chimique du 1162 F sur ce dernier microbe. Les premiers résultats de son emploi dans la gonococcie furent publiés :

Aux U.S.A., par Hérold (13 avril 1937), suivi par Reuteur (6 mai 1937) et par Dees et Colston (29 mai 1937).

En Angleterre, par Hanschall (juillet 1937), par Crean (octobre 1937) et par Withy (30 octobre 1937).

En France par Durel (août 1937), Girard, Raynaud et Gallix et Durel (octobre 1937), par Benda et Palazzoli (28 octobre 1937).

Depuis octobre 1937, les rapports se succèdent et les recherches continuent, aussi bien en Europe qu'en Amérique. Et tous les auteurs publient leurs résultats cliniques, qui du reste sont assez satisfaisants. Parmi tous ces travaux, citons un des plus complets sur la question : le travail présenté à la Société d'urologie par Barbellion et Garibaldi, dont les recherches portaient sur l'albuminurie, la cylindrurie, la constante, la P.S.P. et le sang, et sur lesquels nous reviendrons en détail à la fin de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

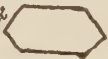
NATURE CHIMIQUE DES SULFAMIDES

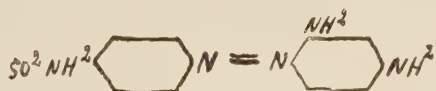
Dès le début de la chimiothérapie gonococcique, plusieurs produits de composition plus ou moins identique ou dérivant les uns des autres, ont été essayés dans la blennorrhagie.

Les expérimentateurs ont constaté que parmi ces composés sulfamidés, certains étaient plus actifs que d'autres.

Nous n'en retiendrons que ceux dont l'emploi est presque universel, sans nous occuper des divers noms de spécialité donné à ce même composé chimique dans différents pays.

Les sulfamides sont tous des composés organiques du soufre et répondent à des formules chimiques assez complexes.

Le p.a. phényl sulfamide de formule SO_2NH_2  NH_2 étudié par M. Fourneau n'est pour ainsi dire que la moitié gauche du sulfamido-chrysoïdine de formule :



corps étudié primitivement par Domagck.

C'est en partant de ces deux composés qu'ont été créés d'autres corps dont voici une liste succincte :

a) Les amino-phényl-sulfamidés.

le type est le 1162 F, employé sous forme de comprimés de 0 gr. 50 et de faible solubilité (0,8 %).

Dans ce groupe entrent :

1° Deux dérivés azoïques du p.a. phényl sulfamide :

a) Le chlorhydre de 4' sulfamido 2-4 diamino-azobenzol.

b) L'acide sulfamido-phényl-azo-diamino benzoiïque.

2° Deux dérivés blancs du p.a. phényl-sulfamide :

a) Benzyl para-amino phényl sulfamide (4-6 R.P.).

b) 40 R.P. dérivé plus complexe. C'est le p-(γ phényl propyl)-amino-phényl sulfamide α - γ disulfonate de Na. Ce corps étant très soluble a été employé par voie I.V.

b) Les nitro-phényl sulfamidés :

Corps plus toxiques, n'entrent par conséquent pas dans la thérapeutique.

c) Les sulfones :

Dans ce groupe on ne trouve plus le groupement $\text{SO}_2 \text{NH}_2$ et par là ils sont bien différents des précédents.

On a utilisé parmi eux, en clinique, le 1399 F ou le di(p. acétyl-amino-phényl) sulfone qui a donné de bons résultats.

Parmi les sulfoxydes, citons le 62 Girard (nitro-amino-diphényl-sulfoxyde) et parmi les disulfamides le P.B. 90.

Ces deux derniers sont très peu expérimentés.

CHAPITRE II

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES

Le mode d'action fut surtout étudié, d'une part, par Levaditi et Waismann, d'autre part par M. et Mme J. Tréfouel, N. Nitti, et D. Bovet, d'où deux théories :

1. — *Théorie de Levaditi et Waismann :*

Après la découverte de l'azoïque sulfamidé par Domagck, ces auteurs ont voulu étudier et préciser le mécanisme d'action de la chrysoïdine sulfamidée dans l'infection streptococcique.

De leurs recherches et expérimentations, ils ont tiré cette théorie que « *ce dérivé était curatif parce qu'intervenant dans le conflit qui s'engage entre le germe et les moyens défensifs dont l'organisme dispose pour s'en défendre, il agit plus sur les microbes que les moyens défensifs de l'organisme. Après s'être transformé sous l'influence des cellules qui le fixent (comme elles fixeraient tout principe à propriété tinctoriales) en un élément actif, il s'oppose à la capsulation du streptocoque, lequel, dépourvu de cette cuirasse protectrice, est facilement phagocyte. D'où son anéantissement intra-phagocytaire et la guérison qui s'ensuit. De plus, le même azoïque neutralise les toxines du streptocoque, en particulier l'hémolysine et la leucocydyne, en sorte qu'il lui enlève tous les moyens agressifs dont il dispose (capsulogénèse et toxygénèse). C'est ainsi, par exemple, qu'il agirait dans l'érysipèle, certains phlémons, infections puerérales et divers processus streptococciques.* »

Pour ces auteurs, le médicament agit donc en faisant jouer les facteurs défensifs de l'organisme, et non pas à la manière d'un antiseptique qui détruirait le germe, *in vivo*, comme il le ferait dans un tube à essai. D'ailleurs, le dérivé étudié par Domagck est dépourvu de propriétés microbicides *in vitro*.

Et ces auteurs concluent :

« *Le sort définitif de la thérapeutique par les composés azoïques dépend du potentiel défensif de l'organisme. La stérilisation définitive ne sera obtenue que si ce potentiel défensif, d'une part, l'action acapsulogénétique du médicament, d'autre part, se trouveront portés au maximum.* »

II. — *Théorie de Trefouel, Nitti et Bovet :*

Pour ces auteurs, tout sulfamide se scinde dans l'organisme pour mettre en liberté une molécule, qui serait plus active que l'azoïque lui-même. Cette molécule est le p.a. phényl sulfamide, qui, par son action bactéricide, engendrerait la guérison. Ils ont apporté de nombreuses preuves et expériences à l'appui de leurs conceptions.

Enfin, citons pour mémoire, que, pour certains auteurs, c'est au « *soufre* » que le médicament doit son action curative.

CHAPITRE III

ACTION SUR LE GONOCOQUE ET LE TRAITEMENT ACTUEL DE LA BLENNORRAGIE

Le premier qui employa les sulfamides dans le traitement de la blennorragie fut Herrold (3 avril 1937), suivi par Reuter (6 mai 1937) et par Dees et Colston (29 mai 1937), tous trois aux U.S.A. En France, Durel publia en août 1937 une note se rapportant aux malades qu'il avait traité à Saint-Lazare. Il donne une posologie que nous verrons plus loin.

ART. 1. — ACTION SUR LE GONOCOQUE.

Quelle est l'action des sulfamides sur le gonocoque ?

Quelle transformation subit-il ?

On peut dire que tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les agents pathogènes sont lésés d'une façon ou d'une autre par les médicaments et qu'ils deviennent ainsi plus sensibles aux réactions de défense de l'organisme.

D'après W.-R. Jones, au bout de 48 heures, l'organisme s'adapte graduellement à la plupart des effets fâcheux du médicament et tolère mieux le microbe qui, lui aussi, s'adaptera aux nouvelles conditions et de là, une souche résistante au médicament peut se développer. D'un autre côté, cet auteur, de ses recherches de laboratoires, tire la conclusion suivante : « *La sulfamide modifie les caractéristiques du prélèvement, la*

coloration et l'examen. » Et il envisage la présence des gonocoques atypiques chez les malades ayant pris ce médicament.

D'après A. Cohn, dans les tubes à essai, la sulfanilamide s'est montrée bactéricide pour le gonocoque au bout de 5 heures avec des solutions au 1/100^e à 1/1000^e, et au bout d'une incubation de 24 heures à 37°5 avec des solutions de 1/1000^e à 1/100.000^e.

Quelle que soit la transformation morphologique et biologique du microbe, toujours est-il que dès les premiers jours (2^e ou 3^e) après l'administration du médicament, même à une faible dose (0,8 à 1 gr. par jour), l'écoulement diminue notablement, sauf dans quelques rares formes résistantes. Et dans ces derniers cas, quelle que soit la dose administrée, l'échec persistera.

Mais dans les cas heureux, la sécrétion se fluidifie, perd sa couleur, devient transparente et les gonocoques diminuent progressivement en nombre, pour disparaître en même temps que l'exudat urétral.

ART. 2. — TRAITEMENT ACTUEL DE LA BLENNORRAGIE PAR LES SULFAMIDES.

a) Sulfamides seules :

Dès le début, on se demanda si les sulfamides ne pouvaient pas remplacer les lavages et être le seul traitement de la gonococcie. Il a été constaté que, dans ce cas, il était indispensable de prescrire des doses fortes. Et, c'est d'après les données de Dees et Colston que la plupart des expérimentateurs dirigèrent leur posologie. Ces

auteurs donnent les chiffres suivants :

4 gr. 6 pendant 2 jours

3 gr. 6 pendant 3 jours

2 gr. 4 pendant 8 jours

Ils ont ainsi traité 19 malades avec des résultats favorables.

Herrold donne 2 gr. 7 par jour, mais obtient des résultats moins bons.

Durel, en France, donne 4 gr. par jour du 1162 F, pendant 1 semaine 3 gr. durant la deuxième semaine ; quelques jours de repos ; 2 à 3 gr. pendant 7 à 10 jours, si besoin est. Il obtient ainsi sur 35 cas 29 guérisons, 3 échecs et 3 médiocres.

On voit donc qu'on a obtenu des résultats satisfaisants avec la sulfamide seule

Seulement, à des doses employées, on a enregistré divers incidents (cyanose, vertige, céphalée, anémie), d'où l'idée d'associer les sulfamides aux grands lavages et de diminuer les doses.

b) Sulfamides associées aux lavages ; traitement mixte :

Cette association permet dans 80 % des cas, la disparition des gono au cours des cinq premiers jours.

Nous donnons ci-dessous quelques types de traitement mixte :

1° Avec argyrol à 5 % : Ballenger obtient 25 guérisons sur 26 cas ; Palazzoli et Bovet, 9 cas sur 10.

2° Grands lavages :

Au permanganate de K et 1162 F à la dose de trois gr. par jour, Durel enregistre :

80 % des cas, disparition des gonocoques au cours de la première semaine, la durée de l'urétite étant ramenée à 15 jours.

Dans 5 % des cas, il faut 4 semaines.

Dans 15 % des cas, le 1162 F ne semble en rien modifier l'évolution de la maladie.

Le 1399 à la dose de 2 gr. 5 par jour, associé aux lavages a donné au même auteur, des résultats à peu près identiques.

3° M. le Docteur P. Barbellion pratique le traitement associé suivant, dans les urétrites subaiguës et l'appelle : « *traitement superabortif* », pour le distinguer du traitement abortif classique qui ne donnait que 60 % de succès, en les limitant aux cas très récents.

Ce traitement superabortif consiste en :

1^{er} jour : 3 gr. de 1162 F ; injection locale de 5 cc de vitargyl de 2 à 20 % (à garder 5'), injection intra-musculaire de 1 cc 5 de vaccin antigono de l'I.P.

2^e jour : même traitement, sans vaccin.

3^e jour : traitement identique au 1^{er} jour.

Les 2 jours suivants, grands lavages au permanganate de K de 0,20 à 0,25 0/00 ; 2 jours d'expectative, sans rien faire ; si la goutte apparaît on continue les lavages jusqu'à la disparition, sinon épreuve de la bière au 8^e jour après le début du traitement.

Dans ces conditions, il obtient 75 % de guérison sans aucune rechute. Sur 101 malades traités du 10 novembre 1937 au 19 juillet 1938, il a obtenu 86 guérisons et 15 échecs.

Barbellion et Garibaldi, en tenant compte de l'action des sulfamides sur le gonocoque d'une part et sur l'organisme d'autre part, concluent :

« *Le 1162 F est un corps très actif sur le gonocoque dans bien des cas, mais pas toujours, et la dose à administrer ne doit pas dépasser 3 gr. par jour et cela quelques jours seulement, en surveillant le malade et en lui proscrivant tout purgatif (sulfate de Mg, sulfate de Na).* »

Et d'après eux, les deux indications les plus favorables de l'emploi des sulfamides sont :

1° Blennorragie antérieure, subaiguë, récente : « *traitement superabortif* ».

2° Blennorragie prolongée ou chronique, en adjoignant la chimiothérapie au traitement local (Gonocoque et chimiothérapie, *Presse Médicale*, 18-6-38).

CHAPITRE IV

ACTION SUR L'ORGANISME ET INCIDENTS

CAUSES PAR LES SULFAMIDES

Comme toute thérapeutique nouvelle, la chimiothérapie de la gonococcie a été depuis son apparition employée largement et à des doses que l'on peut considérer aujourd'hui comme beaucoup trop fortes. Aussi, les accidents publiés sont-ils dûs beaucoup plus aux doses utilisées qu'au produit lui-même.

Les doses administrées paraissent bien tolérées chez les malades alités, mais provoquent quelques troubles chez les malades soumis à un traitement ambulatoire, ce qui est le cas chez les blennorragiques.

Les accidents graves et sérieux sont assez rares. Ce ne sont que de petits incidents du reste assez nombreux, dont nous donnerons ici un aperçu général des plus fréquents, en étudiant chaque système à part.

ART. 1. — SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

A. — *Cœur et T.A.*

Les sulfamides n'ont aucune action sur les fibres musculaires lisses, par conséquent pas d'action sur le myocarde.

La T.A. n'est pas modifiée ou au maximum, il y a un léger abaissement. Cette hypotension ne peut pas être mise sur le compte des sulfamides, car nous savons que, dans certains cas, la blennorragie peut être hypotensive.

B. — Action sur les éléments figurés

1° Sur les hématies :

On a fréquemment noté des anémies qui doivent rendre prudent dans l'administration du médicament. Ce sont du reste des anémies passagères qui cèdent facilement à la suppression de la thérapeutique.

Harvey et Janeway ont observé 3 cas d'anémie hémolytique aigüe au cours du traitement par 1162 F. La guérison est survenue après l'arrêt du traitement suivi d'une transfusion sanguine.

2° Sur les éléments blancs :

« *Les sulfamides semblent causer une diminution des cellules blanches au point de provoquer une leucopénie mais il ne s'ensuit ni agranulocytose, ni granulopénie.* » Telle est la conception de la majorité des auteurs. Et, à l'origine des quelques cas d'agranulocytose, rapportés par les auteurs américains (Borst, Young) et français (Durel, Touraine), on trouve une association médicamenteuse, ce qui prouve que les accidents ne peuvent pas être imputés aux sulfamides d'une façon certaine. Ainsi, par exemple, dans le cas de M. Touraine, il s'agissait d'un jeune homme atteint de blennorrhagie et de syphilis et on a dû associer 4 injections de Bi plus 2 injections de No Var de 0,15 à 0,30 aux 49 gr. de sulfamide. Le malade a présenté un syndrome agranulocytaire grave, avec angine, fièvre, prostration extrême. Dans son sang, il n'y avait aucun polynucléaire et une chute considérable du nombre des g.b. La guérison est cependant survenue.

C. — *Action sur l'Hémoglobine*

Beaucoup plus fréquents sont les phénomènes de cyanose qui surviennent quelquefois après l'absorption des doses très minimes du médicament.

Plus fréquente avec 1399 F qu'avec 1162 F, on a pensé que cette cyanose est due à la formation dans le sang de méthémoglobine ou de sulfhémoglobine. Mais, selon Durel, la relation entre la cyanose et la constatation de méthémoglobine n'est pas constante. D'autre part, d'après une statistique récente de Calebrook et Purdie, dans 15 % des cas environ, la cyanose existait sans altération du spectre.

Quoiqu'il en soit, pour certains auteurs, la cyanose sans méthémoglobinémie, ne constitue aucune contre-indication au traitement (Palazzoli et Bovet, Long et Bliss). D'autres estiment qu'il faut suspendre le traitement (Guillaud, Vallé et Bourgouin).

Nous citerons ici quelques travaux originaux sur les modifications sanguines.

M. Lavenant (Société d'urologie, 15-11-37), après plusieurs examens hématologiques pratiqués sur ses malades, constate qu'il y a souvent :

- une diminution de la teneur en hémoglobine,
- une diminution du nombre des g. rouges et blancs,
- polynucléaires neutrophiles et
- apparition des méta-myélocytes.

Barbellion et Garibaldi (Société d'urologie, janvier 1938), de leurs recherches faites à l'hôpital Necker, constatent :

- une diminution du nombre des hématies,

une diminution du nombre des leucocytes,
une augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles,
des moyens mononucléaires et des formes dites de transition.

J. Nicolaïdes, dans sa thèse récente, sur « les sulfamides et leur action sur le sang » tire la conclusion suivante :

« Les manifestations sanguines frustes, sans signes cliniques après administration des sulfamides, sont très fréquentes. Ces manifestations consistent en :

*une diminution du nombre des G.R.,
une polyglobulie réactionnelle,
une diminution des leucocytes,
une augmentation des moyens mononucléaires dans la plupart des cas.*

Et quant à l'hémoglobine, elle n'est qu'exceptionnellement modifiée et jamais de méthémoglobinurie. »

ART. 2. — ACTION SUR LA SPERMATOGÉNÈSE

Tout dernièrement, on a signalé (Jaubert et Motz), l'action inhibitrice des produits organosoufrés sur la spermatogénèse. Il y aurait dans les 2/3 des cas, une diminution du nombre de spermatozoïdes. Mais cette action inhibitrice paraît être passagère. Léon Torrès, dans sa thèse (mai 1938) d'après ses recherches conclut :

« Les troubles de la spermatogénèse ne sont pas en raison directe de la dose de la sulfamide. Le terrain y est pour beaucoup. Les examens faits avant et après le traitement montrent d'une façon nette qu'il y a une diminution du nombre des spermatozoïdes chez 69 % des malades. »

ART. 3. — ACTION SUR LE FOIE.

Il semble que le foie n'est pas lésé au cours du traitement. Et les observations sur des incidents d'ordre hépatiques sont rares. On a cependant noté un léger subictère, chez quelques malades, et on a rapporté quelques cas d'ictère, sans aucune gravité.

Mon ami, le Docteur A.-H. Amirian, dans une thèse récente (« L'action des sulfamides sur le foie », thèse Paris 1939, tire la conclusion suivante :

« Les grandes insuffisances hépatiques sont rares et s'observent chez les sujets âgés. L'intégrité du galactose chez les sujets jeunes prouve que le produit lèse peu les cellules hépatiques. Mais la fréquence des résultats élevés de l'indice bilio-plasmaticque après institution du traitement sulfamidé prouve une atteinte fonctionnelle, légère d'ailleurs, du système reticulo-endothélial. »

ART. 4. — INCIDENTS CUTANÉS

On a signalé des exanthèmes survenus au cours du traitement par les sulfamides. Ces exanthèmes sont du type morbilliforme ou scarlatiniforme. Pour les auteurs américains, ils sont dus à une photo-sensibilisation. Assez souvent, mais pas toujours, ils sont apparus aux environs du 9^e jour ; c'est pourquoi, certains les assimilent au type de l'érythème du 9^e jour de Milian. Parfois, érythème intense accompagné d'oedème des jambes ou de la face.

Une de nos malades, chez qui nous étudions l'élimination et qui prenait 3 gr. de 1162 F par jour a présenté au 9^e jour, un érythème intense, scarlatiniforme, des régions non couvertes avec oedème de la face.

Cependant ces incidents sont assez rares et ne paraissent pas être une contre-indication au traitement.

ART. 5. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Rarement de polynévrite.

G. Buey (J.A.M.A. 25-9-37) rapporte un cas de névrite optique chez une malade atteinte d'ostéomyélite chronique et à qui il avait donné de fortes doses prolongées de sulfamide. La malade présentait des troubles visuels, baisse de la vision avec scotome central. Mais ces phénomènes disparurent après l'interruption du médicament.

ART. 6. — ACTION SUR LE REIN

Voir troisième partie.

ART. 7. — ACCIDENTS DIVERS

Les incidents que nous venons de voir sont assez rares. Il en existe d'autres qui, par contre, sont beaucoup plus fréquents, sans cependant constituer une contre-indication.

Parmi eux, certains sont d'apparition immédiate, survenant dès les premiers jours tels :

La céphalée : parfois violente, souvent accompagnée d'asthénie. Elle est plus rare avec le 1399F qu'avec le 1162 F :

Malaise ;

Prostration, vertige ;

Douleurs lombaires ;

Parfois gastralgie avec des troubles digestifs, anorexie, diarrhée, vomissements.

En résumé, des signes constituant une intolérance, variable d'un malade à l'autre, et qui disparaissent en diminuant la dose.

Cependant, il ne faut pas les négliger, car, chez certains malades, ces signes prennent parfois une signification particulière et commandent l'arrêt provisoire du traitement.

Enfin, ajoutons que certains malades traduisent leur intolérance par une légère hyperthermie, accompagnée d'asthénie ou légère cyanose, d'autres par un prurit ou de l'urticaire sur le visage, l'abdomen ou les plis articulaires. Ces derniers sont des exceptions et d'apparition tardive.

A noter que : les sulfamides mis actuellement à notre disposition sont très toxiques. Des cas de mort ont été signalés en France et à l'étranger.

M. Janet a publié récemment (*Jl de Méd. et de chirurg. Pratiques*, T. CIX, p. 623, 10 déc. 1938), l'observation suivante, qu'il doit à M. le professeur Abrami.

Deux frères, 20 et 25 ans, ayant contracté la blennorragie le même jour, à la même source, s'adressent à leur médecin qui leur conseille de prendre quatre comprimés par jour d'un sulfamide, c'est-à-dire 2 grammes. Ils en étaient au troisième jour de leur écoulement ; ils continuent ce traitement, sans aucune surveillance, pendant deux semaines.

A ce moment surviennent brutalement chez les deux frères des accidents graves qui les déterminent à consulter le professeur Abrami.

Chez l'un et l'autre, apparition d'un purpura ecchymotique, hémorragique qui s'accroît très rapidement et se généralise à tout le corps.

En même temps faiblesse croissante et pâleur avec bouffissure de la face. Epistaxis, état scorbutique des gencives. A l'examen du sang, anémie aux environs de 1.000.000 chez l'un, 800.000 chez l'autre. Leucopénie avec neutropénie extrême, thrombopénie : moins de 50.000 hémato blasts.

Malgré des transfusions répétées, des injections de vitamine C à hautes doses et le nucleinate de soude, ils meurent l'un en 6, l'autre en 9 jours.

D'autres cas de mort par les sulfamides ont été signalés à l'étranger.

Ces cas prouvent combien on doit être prudent dans l'administration de ces produits et qu'il faut suspendre le traitement dès l'apparition du premier symptôme d'intolérance qui constitue ainsi un véritable signe d'alarme.

DEUXIÈME PARTIE

ABSORPTION ET ELIMINATION CONSIDERATIONS GENERALES

La question a surtout été étudiée par Marshall, Cutting et Emerson.

Ces auteurs ont entrepris une série d'expériences sur le chien, le lapin et sur l'homme. Il résulte de leurs recherches qu'au point de vue de l'absorption, la voie buccale est la meilleure. Le médicament, en effet, ingéré par voie orale, est complètement absorbé par le tube digestif en 4 heures. Et, au bout de ce temps, la concentration sanguine est à sa maxima. Mais, bientôt le médicament quitte le sang pour passer dans les différents tissus où sa concentration varie d'un tissu à l'autre.

L'expérience a été faite sur le chien par Marshall. Il semble que les tissus osseux et adipeux sont ceux qui contiennent le moins de sulfamide tandis que les autres tissus et différents organes (muscle, cœur, poumon, rate, cerveau, foie, etc.), en contiennent davantage et presque tous une quantité égale.

De sorte que l'on peut dire : les sulfamides ressemblent à l'urée et à l'alcool éthylique en ce qui concerne leur égale diffusibilité dans l'organisme. Et, c'est probablement à leur diffusion rapide et à leur pouvoir pénétrant à travers l'économie qu'elles doivent leur action thérapeutique dans les différentes infections bactériennes.

Une fois absorbées, quelles sont les voies d'élimination et sous quelle forme sont-elles éliminées ?

La principale voie de l'élimination est le rein. Dès les premières heures, après son administration, on la trouve dans les urines, et la plus grande partie est éliminée par cette voie durant les premières 24 heures.

Quant à la forme chimique, elle diffère suivant les cas.

Chez le lapin, le p.a. phenyl-sulfamide est éliminé inchangé et on le trouve dans les urines à l'état libre et pas à l'état combiné.

Chez le chien, une grande partie est éliminée à l'état conjugué.

Chez l'homme, elle est éliminée sous les deux formes, libre et combinée.

Cette élimination est fonction du terrain et de la perméabilité rénale. De même que pour l'absorption, il y a une différence individuelle tant pour le taux de l'élimination que pour la durée de celle-ci après l'arrêt du traitement.

Si l'on donne à un malade une dose journalière fixe de sulfamide, mais en plusieurs fois, d'après Marshall, après cessation du traitement, il faut au moins 2 à 3 jours pour que l'organisme s'en débarrasse. Ce temps correspondrait exactement au nombre de jours qui étaient nécessaires pour que l'équilibre soit établi entre la quantité ingérée et la quantité excrétée. D'après l'auteur, cet équilibre, d'une part, et la concentration dans le sang, d'autre part, peuvent rester longtemps les mêmes, si le malade, soumis à un traitement prolongé, absorbe toujours la même dose ; c'est-à-dire la dose qu'il absorbait

dès le premier jour de l'équilibre. D'ailleurs, c'est pour cette raison que tous les auteurs donnent, le premier jour du traitement, une dose assez forte, pour diminuer ensuite jusqu'à une certaine dose que l'on maintient pendant plusieurs jours.

Une fois que l'équilibre est atteint, le taux de l'élimination est de 100 % et, ainsi, le médicament ne fait que traverser l'organisme en produisant son effet thérapeutique.

D'après les expériences de Marshall, faites sur 4 malades, le taux d'élimination journalière, chez l'homme, monte à 0,07 et même à 0,12 par kg. Pour éliminer cette quantité, il faut que la concentration dans le sang soit de 11 à 16 mmg pour 100 cc., si le malade ne présente aucun trouble rénal. Mais s'il y a une lésion du parenchyme rénal ou un trouble dans sa fonction de filtration, non seulement le taux diminue, la durée de l'élimination est aussi prolongée. Et, de ce fait, pour atteindre l'équilibre, il faut donner une dose moindre, vu une sorte de rétention provisoire qui se produit. En outre, le taux de l'élimination par kg de poids corporel, est abaissé, atteignant un chiffre variable suivant l'intensité de la lésion rénale.

Marshall et Cutting rapportent 2 cas de malades avec troubles rénaux.

Chez l'un, dont la concentration sanguine était de 11 mmg pour 100 cc, le taux de l'excrétion était de 0,016 par kg. Et 12 jours après l'arrêt du médicament, les urines contenaient encore de la sulfamide, surtout à l'état combiné.

Ce qui prouve qu'une lésion rénale retarde et prolonge la durée de l'élimination.

Pour le deuxième malade, il ne donne pas de chiffres.

ARTICLE PREMIER

Dosage des sulfamides dans les urines

Plusieurs méthodes ont été décrites par différents auteurs, pour la détermination des sulfamides dans les urines.

Parmi elles, pour nos dosages, nous avons choisi celle qui nous a paru la plus simple et la plus satisfaisante, « *la méthode décrite par MARSHALL* ».

Cette méthode est basée sur la diazotisation de la sulfamide, suivi du complément du composé diazotique avec le diméthyl- α -naphtylamine, pour former un colorant rouge pourpre qui peut être estimé par comparaison colorimétrique.

L'acétyl sulfamide (forme combinée éliminée par le rein) est hydrolysée pour obtenir la sulfamide qui est alors déterminée.

Cette méthode semble satisfaisante et suffisamment précise.

Le complément dans la solution acide, empêche l'action de beaucoup d'autres substances présentes dans les liquides de l'organisme.

Cette méthode peut être employée pour déterminer les dérivés de la sulfamide, dans lesquels le groupe amine est libre ou peut être isolé.

L'exactitude de cette méthode a été vérifiée sur des solutions pures de sulfonamides, sur les urines normales et sur les urines contenant du sulfonamide en quantité connue.

Technique :

1° Dosage de l'amine libre :

Les urines contiennent une quantité élevée de p.a. phényl-sulfamide, lorsque le malade absorbe plusieurs grammes de 1162 F par jour. Il est alors nécessaire de les

diluer, pour procéder au dosage. La dilution au 1/20 ou au 1/50 est en général suffisante.

Dans un tube à essai, mettre :

1 cc d'urine diluée,

9 cc d'eau distillée,

1 cc d'acide trichloracétique à 50 %,

1 cc de nitrite de Na à 0,1 % et fraîchement préparé.

Agiter.

Ajouter 5 cc d'une solution de diméthyl- α -naphtylamine à 1/250 (2 cc dans un mélange à parties égales d'alcool à 96° et d'acétone).

Agiter.

Attendre 10 minutes. Lire le résultat en comparant avec le système colorimétrique étalon.

2° Dosage de la forme combinée. Désacétylation des urines.

Nous avons vu que chez l'homme, la sulfamide est éliminée sous les deux formes : libre et conjuguée. Quelle est cette forme conjuguée ? Il semble qu'au cours de sa traversée rénale, et à la longue, une partie des sulfamides est réabsorbée par les tubuli et transformée en para acétyl-amino phényl sulfamide. C'est sous cette forme acétylée qu'on la retrouve dans les urines. Et plus on avance, plus cette forme acétylée augmente et plus la forme libre diminue. De sorte que, vers les dernières heures de l'élimination, on ne trouve plus dans les urines d'amine libre, ou il n'en existe qu'à l'état de trace, tandis que la forme acétylée est éliminée à dose suffisante pour pouvoir être évaluée avec l'étalon.

Cette forme conjuguée ne donne pas la réaction colorée directement, à cause du blocage du groupe aminé. Pour la mettre en évidence, il faut d'abord la libérer par hydrolyse.

Pour cela, dans un tube à essai, mettre :

1 cc d'urine non diluée,

2 cc d'Hcl au 1/10.

Chauffer au bain-marie pendant 30 minutes.

Une fois l'hydrolyse faite, ajouter :

une goutte de phénol phtaléine,

neutraliser avec de la soude 2N, diluer au 1/20 ou 1/50,

doser comme précédemment.

Le chiffre obtenu après hydrolyse, donne le taux d'amine total. Connaissant le taux d'amine libre, une soustraction nous donnera celui de l'amine conjugué. Ce taux va en augmentant, tandis que celui d'amine libre va en diminuant, comme le prouve les tableaux et les courbes (voir ci-dessous).

ART. 2

Mode opératoire

Nos recherches se sont portées sur 20 malades de la consultation externe de blennorrhagie de Necker et cinq malades hospitalisés.

Pour nos dosages, nous donnions à tous nos malades, un jour seulement, 2 gr. de 1162 F, 1 comprimé de 0.50 tous les 1/4 d'heure de 7 à 8 heures du matin. Avant le premier comprimé, on faisait vider la vessie et on rejetait ces urines pour conserver celles émises après l'absorption du dernier comprimé. On recueillait les urines :

le 1^{er} jour toutes les 2 heures, de 8 heures du matin à 20 heures ; de 20 heures à 8 heures du lendemain, on les recueillait séparées et dans le même bocal.

le 2^e jour, on prélevait 2 échantillons sur les urines émises de 8 heures à 20 heures et de 20 heures à 8 heures du matin du lendemain.

Les jours suivants, on prélevait un seul échantillon des urines totales de la journée. Souvent, on avait soin de recueillir les urines de la 1^{re} miction.

On pratiquait ainsi sur les différents échantillons un double dosage (dosage d'am. libre et combiné) et on suivait les malades jusqu'à l'élimination totale et la disparition complète des sulfamides des urines.

Comme on donnait toute la dose du 1162 F en une heure et un jour seulement, il nous était facile (le volume des urines étant connu) d'étudier et le taux et la durée de l'élimination chez nos quelques malades hospitalisés.

D'autre part, comme la dose n'était pas très élevée, nous avons préféré prendre comme titre de dilution des urines 1/10 au lieu de 1/20 ou 1/50 décrit plus haut, ce qui du reste ne change en rien. Le titre de la dilution peut être choisi, suivant la dose administrée. Par ailleurs, nous avons suivi textuellement la méthode de Marshall.

Nous donnerons ici en détail les quelques observations types et nous ferons un tableau d'ensemble pour le reste.

Chez nos malades de la consultation externe, vu la difficulté de l'obtention du volume exact des urines, nous nous sommes contenté d'étudier la durée de l'élimination, réservant l'étude du taux aux malades hospitalisés.

La plupart de nos observations ont été vérifiées à l'I.P. au laboratoire de M. Fourneau, par Mlle Hamon. Nous la remercions vivement pour son aide efficace. Nos chiffres étaient presque toujours identiques à 2 mmg % près.

Tableau I

M. N... hospitalisé à Necker pour arthrite gonococcique.

Le 28-6-38 4 comprimés en 1 heure, de 7 à 8. 1 comprimé tous les 1/4 d'heure.

Urines du 1^{er} jour :

Heure	Volume	Dose d'am. libre en mmg		Dose d'am. total en mmg		Poucent. d'am.	
		% cc d'urine	Total	% cc. d'urine	Total	libre %	combiné %
8-10	500	25	125	30	150	83,3	16,7
10-12	1.150	12	138	12	138	100	0
12-15	500	20	100	20	100	100	0
15-18	500	25	125	30	150	83,3	16,7
18-21	400	15	60	20	80	75	25
21-8	2.000	7	140	10	200	70	30
Total	5.050		688		818		

Dose éliminée : 40,9 %.

Urines du 2^e jour :

8-18	1.400	3,5	49	7	98	50	50
18-8	800	2	16	5	40	40	60
Total	2.200		65		138		

Urines du 3^e jour :

8-8	1.750	0,5	8,75	1,5	26,25	33,33	66,67
-----	-------	-----	------	-----	-------	-------	-------

4^e jour : trace non appréciable.

Conclusion :

Durée d'élimination : 3 jours.

Au 4^e jour au 1^{er} échantillon : trace.

Taux d'élimination : 50 %.

a) Taux d'am. libre : 77,5 %.

b) Taux d'am. combiné : 22,44 %.

Ce malade présentait une légère déficience rénale.

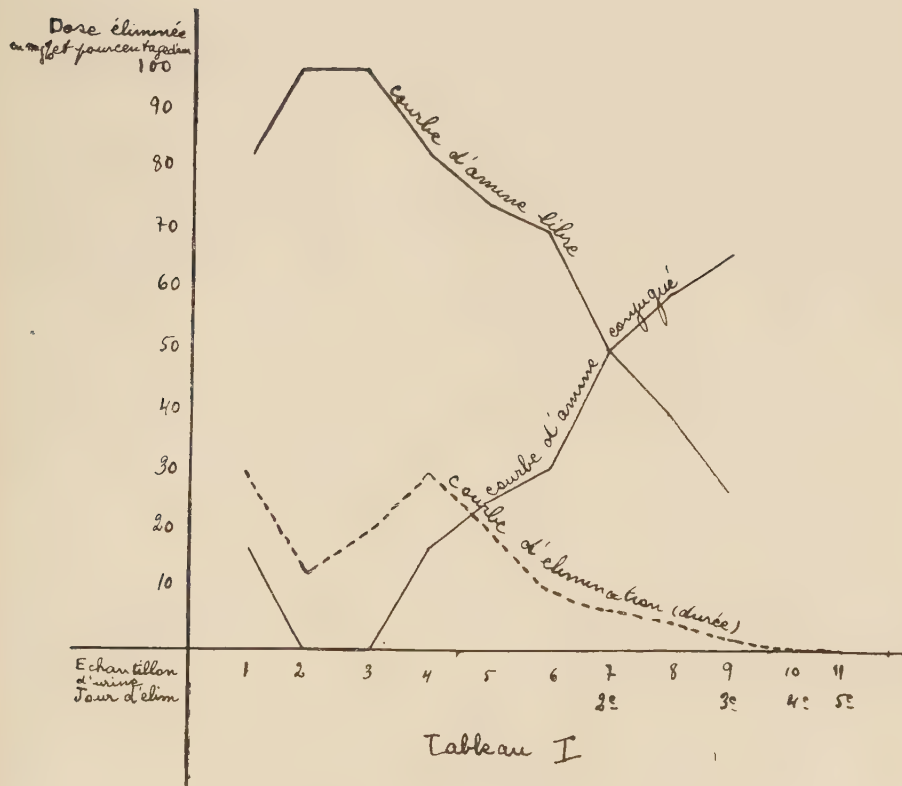


Tableau II

Mme J. E..., 19 ans. Pertes blanches. Gono R.++

Le 5-7-38 4 comprimés de 0,50, de 7 à 8 heures.

Urines du 1^{er} jour :

Heure	Volume	Dose d'am. libre en mmg		Dose d'am. total en mmg		Poucent. d'am. libre combiné	
		% cc d'urine	Total	% cc. d'urine	Total	%	%
8-10	650	10	65	5	32,5		
10-12	560	38	212,8	35	196		
12-14	260	40	104	50	130	80	20
14-16	525	30	157,5	35	183,75	85,71	14,29
16-18	525	10	52,5	10	52,5	100	0
18-20	500	15	75	18	90	83,33	16,67
20-8	350	45	157,5	80	280	56,25	43,75
Total	3.370		824,3		964,75		

Dose éliminée : 48,25 %.

Urines du 2^e jour :

8-18	620	15	93	30	186	50	50
18-8	400	12	48	35	140	35	65
Total	1.020		141		326		

Dose éliminée : 16,8 %.

Urines du 3^e jour :

8-8	750	2,5	18,75	7	52,5	37,75	64,27
-----	-----	-----	-------	---	------	-------	-------

Dose éliminée : 2,65 %.

Urines du 4^e jour :

8-8	800	1,8	14,4	2,3	18,4	89,13	10,87
-----	-----	-----	------	-----	------	-------	-------

Dose éliminée : 0,92 %.

Urines du 5^e jour :

Aucune trace dans les urines.

Conclusion :

1° Durée d'élimination : 4 jours.

2° Taux d'élimination : 70 %.

a) Taux d'amine libre : 73,32 %.

b) Taux d'amine combiné : 26,68 %.

Nota. — La malade n'avait aucune lésion rénale, pas d'albuminurie. Elle était soumise à un régime normal.

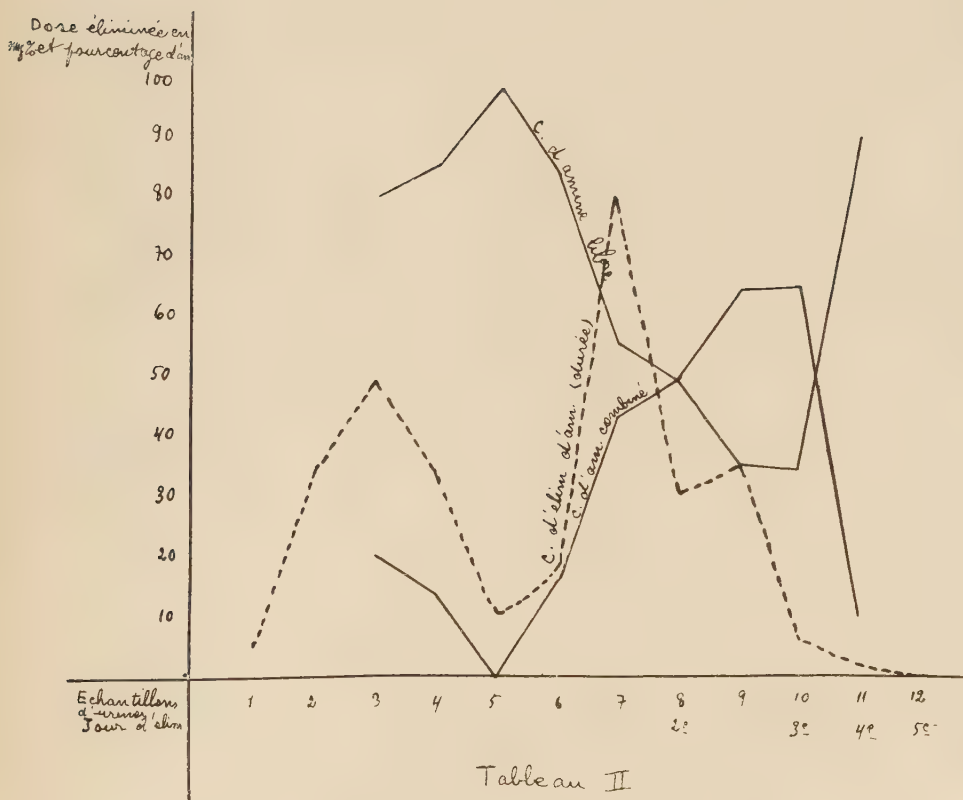


Tableau III

M. J... arthrite gono.

12-7-38 4 comprimés de 0,50, de 7 à 8 heures.

Urines du 1^{er} jour :

Heure	Volume	Dose d'am. libre en mmg		Dose d'am. total en mmg		Poucent. d'am. libre combiné	
		% cc d'urine	Total	% cc. d'urine	Total	%	%
8-10	500	18	90	18	90	100	0
10-12	350	25	87,5	25	87,5	100	0
12-15	530	30	159	35	185,5	86	14
15-18	300	35	105	50	150	70	30
18-21	275	30	82,5	45	123,75	66,66	33,34
21-8	675	18	121	30	202,5	60	40
Total	2.630		645,5		839,25		

Dose éliminée : 41,95 %.

Urines du 2^e jour :

8-18	1.200	8	96	18	216	44,44	55,56
18-8	600	5	30	22	132	22,72	77,28
Total	1.800		126		348		

Dose éliminée : 17,40 %.

Urines du 3^e jour :

8-8	1.250	2	25	5	62,50	40	60
-----	-------	---	----	---	-------	----	----

Dose éliminée : 3,40 %.

Urines du 4^e jour :

8-8	1.000	trace	—	0,5	5	—	95
-----	-------	-------	---	-----	---	---	----

Dose éliminée : 0,25 %.

5^e jour : rien.

Conclusion :

1° Durée d'élimination : 4 jours.

2° Taux d'élimination : 64 %.

a) Am. libre : 63 %.

b) Am. combiné 37 %.

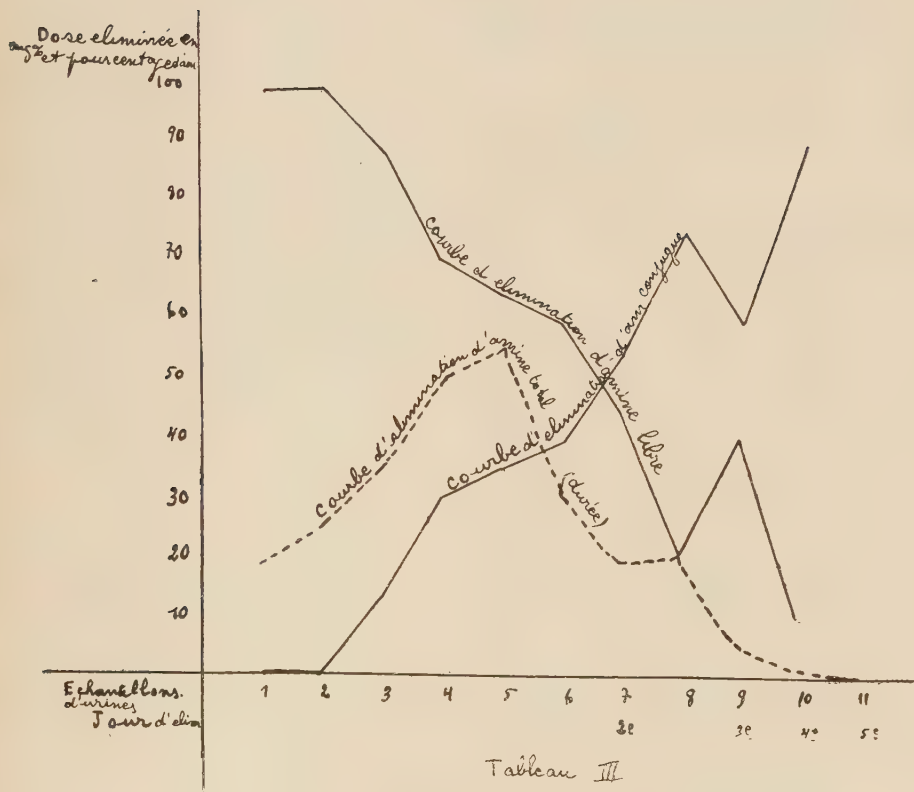


Tableau IV

Mme P... 33 ans, hospitalisée pour des pertes blanches.
Gono. réaction. ++

30-6-38 4 comprimés, 1 tous les 1/4 d'heure, de 8 à 9 heures.

Urines du 1^{er} jour :

Heure	Volume	Dose d'am. libre en mmg		Dose d'am. total en mmg		Poucent. d'am. libre combiné	
		% cc d'urine	Total	% cc. d'urine	Total	%	%
9-11	130	45	58,5	45	58,5	100	0
11-13	260	50	130	40	104		
13-16	500	30	150	32	160	93,75	6,25
16-19	250	58	145	65	162,5	89,23	10,77
19-22	200	55	110	75	150	68	32
22-9	160	45	72	80	128	51,25	48,75
Total	1.500		665,5		763		

Dose éliminée : 38,15 %.

Urines du 2^e jour :

9-18	360	40	144	70	252	57,14	42,86
18-9	570	10	57	35	199,5	27,57	72,43
Total	930		201		451,5		

Dose éliminée : 22,57 %.

Conclusion :

En deux jours, dose éliminée : 60,72 %,
dont 71,34 % à l'état libre
28,66 % à l'état combiné.

Nota. — Cette malade, nous n'avons pas pu la suivre au-delà du deuxième jour. Elle était sortante.

Tableau V

Nom des malades	Dose administrée en gr.	Durée du traitement en jours	Durée d'élim. apr. arrêt du traitement en jours
Pech	1	1	1
Mor	1	1	2
Ray	1	1	3
Lap	1	1	2
Dau	1	1	2
Laf	1	1	3
Pir	1	1	2
Del	1	1	2
Hue	1	1	1
Mer	1	1	1
Mou	2	1	3
Dio	2	1	3
Dal	2	1	3
Pre	2	1	3
Pin	11	8	3
Hen	10	5	4
Cha	15	8	3
Dub	16	7	3
Fle	9	4	2

Il n'y avait aucune lésion rénale chez ces malades.

Comme on peut voir nous sommes assez loin des chiffres donnés par Marshall et ses collaborateurs qui évaluent le taux de l'élimination par les urines à 80 % et même plus.

Nos malades, bien que tous en bon état rénal, et avec une diurèse assez grande, n'ont éliminé que de 60 à 70 % du médicament par les urines.

Que deviennent alors les 30 autres % ?

Il semble qu'une partie est éliminée par les glandes (salivaires, sudorales, prostatique, etc.).

D'après W.-J. Highman, pendant la période de forte chaleur, la quantité de sulfamide éliminée dans l'urine diminue en faveur d'une élimination par la transpiration, mais ceci non plus ne pourrait expliquer cette différence. Nos recherches étant faites à une saison douce et peu chaude.

Ce qui est évident (d'après nos recherches et nos observations) « la sulfamide n'est pas éliminée en totalité par les urines et les chiffres d'élimination urinaire donnés par les auteurs américains nous semblent assez élevés.

Dans l'état actuel de nos connaissances nous ne pouvons pas affirmer d'une façon certaine qu'il n'y a pas d'accumulation.

Il faut des études beaucoup plus détaillées et des méthodes plus appropriées pour déceler une élimination intestinale par les fèces. Peut-être qu'une partie est éliminée par cette voie. Dans la littérature, nous n'avons trouvé aucune étude et recherche se rapportant à cette voie d'élimination. »

« Quant à la durée d'élimination, comme le montre notre tableau d'ensemble, elle varie d'un sujet à l'autre et elle est indépendante de la dose et de la durée du traitement. »

Tandis que l'un ayant pris 1 gr. seulement et en 1 jour, met 3 jours pour s'en débarrasser totalement, l'autre, au contraire, pour une dose de 9 gr., répartie en 4 jours, a besoin de 2 jours seulement pour tout éliminer.

« Donc nous ne pouvons **pas** donner un chiffre moyen pour la durée d'élimination, vu cette variation individuelle énorme que nous avons constatée. »

Le chiffre de 72 heures, donné comme durée d'élimination par Gordowski (Thèse de Paris, 13-5-38), nous paraît trop exclusif, son étude se rapportant sur un malade seulement.

TROISIÈME PARTIE

ACTION SUR LE REIN

Du moment que la sulfamide est éliminée de l'organisme surtout, sinon entièrement, par excrétion rénale, il est important de préciser :

- 1° Ce mode d'excrétion,
- 2° Son action sur le parenchyme rénal.

L'action des sulfamides sur le rein n'a pas été bien étudiée, tout au moins chez l'homme, vu la difficulté que cette étude présente.

Dans l'état actuel de nos notions sur la fonction rénale, les points suivants apparaissent nécessaires pour définir l'excrétion de toute substance par le rein :

- a) Le taux de l'élimination de la substance par rapport à celui d'une substance standard.
- b) La relation entre la concentration plasmatique de la substance et son taux d'élimination.
- c) L'influence du débit urinaire sur la dose éliminée.

Le mode d'excrétion et les deux derniers points ont été étudiés au chapitre de l'élimination. Ici, nous nous occuperons surtout de l'action des sulfamides sur le parenchyme rénal et de la toxicité de ces médicaments.

Quant au taux de l'élimination de la sulfamide par rapport à celui d'une substance standard, nous mentionnerons seulement les expériences de Marshall sur différents animaux de laboratoire. Cet auteur, en effet, est un de ceux, sinon le seul, qui, aux U.S.A., étudia et la toxicité et le taux d'élimination.

Ses expériences se sont portées sur le chien, le lapin et la souris.

Chez le chien, il a pris comme substance standard la créatinine, et de ses recherches, il conclut: « L'excrétion rénale des sulfamides chez le chien est de 20 à 30 % de l'excrétion créatinine déterminée simultanément si l'on prend l'excrétion de créatinine comme mesure de la vitesse de filtration glomérulaire chez le chien, il est évident que 80 à 70 % de la sulfamide filtrée est réabsorbée lors du passage du filtrat glomérulaire dans les tubulis. D'autre part, l'excrétion des sulfamides est indépendante de la concentration des sulfamides dans le plasma et augmente quand la vitesse de l'écoulement de l'urine augmente. »

Etudiant en même temps l'action nocive des sulfamides chez les mêmes animaux, Marshall n'a observé que très peu de lésions microscopiques. Cependant, avec 5 gr. par kg, en 4 jours, sur un de ces animaux, à l'examen anatomique, il a trouvé une certaine vacuolisation des cellules qui tapissent les tubes de Henlé et les canaux collecteurs.

Chez les autres animaux, il n'a trouvé qu'une diminution temporaire du fonctionnement rénal et jamais une lésion permanente, même avec des doses massives. Par conséquent, une toxicité aigüe qui est relativement peu élevée et jamais de signes d'intoxication chronique.

A quoi donc est due cette toxicité ? A la sulfamide elle-même ou aux dérivés auxquels elle donne naissance ?

Nous avons vu précédemment, qu'au cours de sa traversée rénale, la sulfamide donnait naissance à un dérivé

acétylé (p.a. acétyl-phényl-sulfamide) dont nous avons mentionné le mode de formation. Il semble bien que ce dérivé acétylé soit le responsable des lésions rénales. Or, chez les animaux de laboratoires, la sulfamide est éliminée surtout à l'état libre et peu ou pas à l'état combiné. D'où l'absence de toute lésion chez le lapin et la souris (qui n'éliminent la sulfamide que sous la forme libre seulement) et l'existence de quelques troubles temporaires dans la fonction rénale chez le chien (qui élimine un peu de forme acétylée), troubles qui du reste disparaissent à la suppression des sulfamides.

Mais chez l'homme, il n'en est pas de même. Car, comme nous avons vu dans la deuxième partie de cette étude, celui-ci élimine la sulfamide sous les deux formes : libre et conjuguée ; de plus, le taux d'élimination de cette dernière, dérivé toxique, non seulement est assez élevé dès le début de l'élimination, mais augmente au détriment de la forme libre. Ceci montre pourquoi la sulfamide est plus toxique chez l'homme que chez les animaux. D'où la nécessité de prendre des précautions dans son emploi en cas d'une déficience rénale.

Cependant, il y a une variation individuelle. Tandis que certains malades ne présentent aucun trouble ni signe d'intoxication, d'autres, hypersensibles, présentent, avec les mêmes doses des signes d'intoxication (vertige, asthénie, céphalée, vomissement) et certains troubles d'ordre rénal, tels que : hématurie, phosphaturie, oligurie, etc.

Ainsi, par exemple, M. Janet rapporte un cas d'hématurie (Bulletin de la Soc. Franç. d'urologie, 15 novembre 1937) chez un homme de 58 ans atteint d'affection vési-

cale à colibacille et à qui on avait donné 6 comprimés par jour du 1162 F pendant 7 jours. Au 8^e jour, on a dû suspendre le traitement à cause de l'apparition d'une hématurie qui a disparu 4 à 5 jours après l'arrêt du médicament. Chez ce même malade, quelques jours après la disparition de l'hématurie, on reprend la médication en administrant un autre dérivé, du 1399 F, nouvelle apparition de l'hématurie au bout de 10 jours de traitement. On supprime alors les sulfamides, l'hématurie s'arrête au bout de 4 jours et ne se produit plus.

Bien que ce genre d'observation soit assez rare en clinique humaine, ce cas nous prouve bien la sensibilité rénale de certains malades pour les sulfamides quel que soit le dérivé, et l'action toxique de ces dérivés sur le parenchyme du rein. A part ce cas d'hématurie, M. Janet a observé d'autres modifications d'ordre urinaire. Chez nombre de ses malades une oligurie avec urine bilieuse et brunâtre, ou de couleur brun acajou. Chez d'autres une phosphaturie plus ou moins marquée avec urines rares et peu abondantes. Mais tous ces signes et troubles disparaissaient quelques jours après cessation du traitement pour réapparaître, pas chez tous, à la reprise des sulfamides.

M. Bouchard rapporte un cas d'anurie ayant persisté pendant 24 heures, au cours du traitement sulfamidique.

Tandis que les autres troubles sont relativement plus fréquents, l'anurie semble être une exception.

Etude de certaines fonctions rénales

L'étude de certaines fonctions rénales au cours du traitement sulfamidique, a été entreprise par MM. Barbellion et Garibaldi. Ce sont eux qui, en France, en clinique

humaine, ont fait un travail détaillé et complet sur la variation du taux de l'urée sanguine, de la constante et de l'élimination du P.S.P. Travail présenté à la société française d'urologie, janvier 1938.

Nous les remercions vivement de nous avoir confié leurs observations personnelles auxquelles nous ajoutons les quelques cas que nous avons suivi nous-mêmes, chez certains de nos malades soumis à un traitement prolongé.

Nous adressons ici nos meilleurs remerciements à M. Henri, du laboratoire de la clinique urologique de la Faculté de Médecine, qui a bien voulu nous faire quelques examens de laboratoire.

Mode opératoire

Nos recherches se sont portées sur des malades de la consultation externe, soumis donc à un régime normal (régime de tout blennorragique). Et pour le mode opératoire, nous avons suivi celui de MM. Barbellion et Garibaldi, c'est-à-dire qu'avant d'administrer le 1162 F, on avait soin de faire chez le malade, les examens suivants :

- 1° Le dosage de l'urée sanguine ;
- 2° La constante d'Ambard ;
- 3° La détermination de l'élimination du P.S.P.

Puis, on soumettait les malades au traitement sulfaminé, en administrant une dose journalière de 3 gr de 1162 F et dont la durée était fonction du comportement général du malade.

A la fin du traitement, et même chez certains des malades, 13 à 20 jours après l'arrêt du traitement, on refaisait les mêmes examens. Parfois un examen supplémentaire était effectué au cours même du traitement.

Voici réunis dans un tableau d'ensemble les chiffres obtenus par MM. Barbellion, Garibaldi et nous-mêmes :

EPREUVE DE LA PHENOL-SULFONE-PHTALEINE
au cours du traitement par le 1162 F

Nom des malades	Doses totales de 1162 F en gr)	Durée du trai- tement (en jours)	P.S.P. (en %)
B.n.	Avant traitement	»	70
	54	18	35
	après 81	27	30
	26 jours après arrêt de traitement		30
P.t.	8	4	20
	après 14	8	70
	après 32	15	50
	après 71	28	50
T.n.	Avant traitement		60
	67	14	30
	13 jours après arrêt du traitement		45
B.he	108	19	35
	après 117	32	60
BA.n.	24	6	40
	après 88	22	30
E.m.	110	22	65
B.é.	104	31	60
F.z.	66	22	30
H.z.	38	18	40
Q.i.	32	8	70
I.n.	1,5	1	35

DOSAGE DE L'UREE SANGUINE

CONSTANTE D'AMBARD

EPREUVE DE LA PHENO-SULFONE-PHTHALEINE
au cours du traitement de la blennorragie par le 1162 F.

Noms des malades	Dose totale de 1162 F (en gr.)	Durée du traitement (en jours)	Urée sanguine	Constante	P.S.P. en %
B.i.	Avant traitement 19	19	0,27 0,22	0,070 0,070	60 70
F.t.	Avant traitement 12	8	0,32 0,50	0,070 0,098	70 50
B.t.	20	15	0,47	0,152	3
Nephrecromisé 14 jours après arrêt du traitement			0,35	0,167	5
P.t.	3	3	0,35	0,054	30
O.y.	3	3	0,44	0,060	70
G.t.	6	4	0,31	0,094	50
R.d.	9	6	0,38	0,128	45
M.o.	12,5	11	0,38	0,087	45
J.n.	18	5	0,40	0,173	20

RESUME

Constante :

Comme on voit dans un certain nombre de cas la constante semble être défavorablement influencée par le traitement.

Tel malade passe de 0,070 à 0,098 après avoir absorbé 12 gr. de médicament.

P.S.P. :

Il semble que l'action sur l'élimination de la P.S.P. soit également notable.

Tel sujet passe d'une P.S.P. de 70 à une P.S.P. de 35, puis de 30 et se maintient à 30 vingt-six jours après l'arrêt du traitement.

Tel autre passe de 60 à 30 et on lui trouve 13 jours après l'arrêt du traitement une P.S.P. de 45.

Quant à la cylindrurie, MM. Barbellion et Garibaldi ont observé un cas survenu après l'absorption de 5 gr. de 1162 F le 1^{er} jour et de 3 gr. le 2^e jour, et sur 30 recherches d'albumine, il n'en ont décelé aucun cas.

Cette cylindrurie a disparu au bout de 10 jours.

CONCLUSIONS

Les sulfamides ont une action nette sur le gonocoque dans beaucoup de cas. Cependant, dans l'état actuel, le traitement local doit leur être surajouté.

L'élimination chez l'homme se fait sous les deux formes : libre et conjuguée, et la principale voie d'élimination est le rein.

Le taux de l'élimination par les urines est de 60 à 70 %, dont 56 % sous forme libre et 24 % à l'état combiné ; ce qui rapporte au taux d'élimination pour cent : 70 % de libre et 30 % de combiné.

Comme on voit, nous sommes assez loin des chiffres donnés par les auteurs américains qui évaluent le taux d'élimination par les urines de 80 à 90 %.

Bien qu'une partie soit éliminée par les glandes (salivaires, prostatique ou autres), dans l'état actuel de nos connaissances et d'après nos expériences, nous ne pouvons pas affirmer d'une façon certaine qu'il n'y a pas d'accumulation. Il faut d'autres méthodes appropriées pour mettre en évidence une élimination par les fèces, si l'on admet que la voie intestinale aussi est empruntée.

La durée de l'élimination est fonction du terrain et de la diurèse et aucunement de la dose et de la durée du traitement. Tel malade ayant pris 1 gr. de 1162 F et 1 jour seulement, met 3 jours pour s'en débarrasser totalement, tandis que tel autre, au contraire, pour une dose de 9 gr. répartis en 4 jours n'a besoin que de deux jours pour tout éliminer. D'où l'impossibilité dans laquelle on se trouve pour donner un chiffre et déterminer

exactement la durée de l'élimination. Mais, en général, cette durée ne dépasse guère 5 jours après l'arrêt du traitement, et quelle que soit la dose employée, la plus grande partie est éliminée dans les premières 24 heures. Et tandis que dans les premières heures et le premier jour, la forme libre a un pourcentage élevé, celui-ci diminue les jours suivants en faveur de la forme combinée. De sorte que les deux courbes d'élimination (courbes des f. libre et conjuguée) se croisent en X.

En cas de trouble rénal, l'élimination est fortement retardée et le taux abaissé. D'où nécessité de surveiller et de suspendre la dose chez les malades présentant un dysfonctionnement de cet organe.

Quant à l'action proprement dite des sulfamides sur le parenchyme rénal, aucune lésion permanente n'a été observée. Au maximum, on note une diminution temporaire du fonctionnement rénal et ceci, avec une dose massive seulement. Et la responsable des lésions observées est la forme acétylée (combinée) qui se forme au cours de la traversée rénale, et qui est plus toxique que la sulfamide elle-même.

Vu : le Doyen,

TIFFENEAU

Vu : le Président de Thèse,

M CHEVASSU

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- A.-H. AMIRIAN. — Action des sulfamides sur le foie (Thèse, Paris 1939).
- ANWYL-DAVIES (T.). — Sulfanilamide in the treatment of gonococcal infection (*Brit. Med. J.* 11-9-37, p. 553).
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI (A.-S.). — Experimentation du 1162 F dans la blennorragie (*Bul. soc. fr. d'Urol.* S. du 17-1-38 in bulletin n° 1 1938, p. 38-46).
- BORST (J.-G.-C.). — Death from agranulocytosis after treatment with prontosil flavum (*Lancet* 26-6-37, n° 237, p. 1519).
- BOVET (D.) et PALAZZOLI. — Applications récentes de la chimiothérapie dans le traitement blennorragique (*Ann. médico-chirurg.* t. III, n° 3, 15-3-38).
- COLEBROOK (L.) et PURDIE (A.-W.). — Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulfanilamide (*Lancet*, 27-11-37, p. 1237).
- COHN (A.). — The effects of sulfanilamide on gonococcie (*Am. J. syph. gon. and. en. dis* Vol. 22, n° 1, janvier 1938, p. 1 à 8).
- DEES (J.-E.) and COLSTON (J.-A.-C.). — Use of sulfanilamide in gonococcie infection ; preliminary rapport (*J.A.M. Assoc.* 1937, t. 108, p. 1855).
- DISCOMBE (G.). — Sulphémoglobinemia following sulfanilamide treatment (*Lancet*, 13-3-37, n° 242, p. 626).
- DOMAGCK (G.). — Ein Beitrag Zür chemotherapie der bakteriellen Infektionen (*Deutsch. Med. Wehnschr* 15-2-35, n° 61, p. 250).
- DUREL (P.). — Traitement de l'urétrite aigüe masculine par le 1162 F (*Ann. Mal. Ven.* 8-37).
— Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de nombreux médicaments antibactériens récents (*Soc. fr. de Derm. et syph.*, n° 8, 4-11-37).
— Action dans la blennorragie du 1162 F (*Presse Med.* 5-1-38, p. 21).
- FELKE. — Action des sulfonamides sur le gonocoque (Klin, Woch n° 1, 1-1-38, p. 13-17).

FERRABOUE (L.), HENRION (J.) et COULENE (F.). — Le para-amino-phényl-sulfamide dans 44 cas de blennorrhagie (*Soc. Med. des Hôp. de Paris*, s. du 7-1-38, Bulletin n° 1 1938, p. 39-41).

FOURNEAU (E.), TREFOUEL (J. et Mme J.), NITTI (E.) et BOVET (D.). — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique antimicrobienne des dérivés orga-

niques du soufre (*Ac. de Méd.* 5-9-37, in *Bull.* 118, p. 210).

— Action du p.a. phényl sulfamide sur les moisissures (*Sté de Biol.* s. du 13-6-36 et *Presse Méd.* n° 58, 18-7-36, p. 1172).

FROST (L.-D.-B.). — Sulphémoglobinemia following antistreptococcal chemotherapy (*Lancet*, 27-2-37, n° 232, p. 510).

GALLIOT (M.-A.). — Les produits sulfamidés dans le traitement de la blennorrhagie (*Soc. med. des praticiens* 1-38, p. 13).

Gaston-Claude SIMON et Georges TILITCHEFF. — Traitement de certaines infections urinaires par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoidine (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15-5-37).

GATE (J.), GUILLERET (P.), BONDET (P.). — Communication à la Soc. fr. de derm. Dec. 1937. A propos du traitement de la blennorrhagie par le P.A. phényl sulfamide.

GIRARD (R.), DUREL (P.) et GALLIX (L.). — Action du p.a. phényl-sulfamide donné exclusivement par la voie buccale dans la blennorrhagie masculine et féminine (*Bull. med.* 2-9-37).

HALPERN et MAYER (R.-L.). — Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococcique (*Presse med.* n° 40,, 19-5-37, p. 747-749).

HARVEY (A.-M.) and JANEWAY (C.-A.). — Development of acute hemolytic anemia during administration of sulfanilamide (p.a. benzène sulfamide) (*J.-A.-M. Assoc.* 3-7-37, n° 109, p. 12).

HERROLD (R.-D.). — Treatment of gonorrhea and other infections in urinary tract with sulfanilamide (*Urol. and Cut. Rev.* July 1937, n° 41, p. 468).

JANET. — Les sulfamides doivent être employées avec prudence (*Ann. des mal. ven.* n° 1, janv. 1938, p. 1-6).

— Indications et accidents des sulfamides (*Jl. de med. et de chirurg. pratique*, Tome CIX, déc. 38).

KELLNER (K.). — Etude sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine (Thèse Paris 1936).

LAVENANT (M.-A.). — Les avantages et les inconvénients du p.a. benzène sulfamide dans le traitement de la blennorrhagie (*Soc. med. de Paris*, s. du 11-2-38, in Bull. n° 3 1938).

LAVADITI (C.) et VAISMANN (A.). — Action curative et préventive du chlorhydrate de 4-sulfamides 2-4 diaminoazobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale (*Presse méd.* 25 déc. 1935, n° 103 p. 1907). (Relatés dans ac. des sc. et C.R. Soc. Biol.).

— La toxi-infection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapique (*Presse méd.* 19-9-37, n° 78, p. 1371-1373).

LONG (P.-H.) and BLISS (E.-A.). — P.a. benzene sulfonamide and its derivatives experimental and clinical observations on their use in treatment of beta hemolytic streptococci infection : preliminary report (*J.A.M. Assoc.* 2-1-37, n° 188, p. 32).

— Use of p.a.b. sulfonamide or its derivations in treatment of injection to bet a hemolytic streptococci (*J. chemotherapy* July 1937 n° 14, p. 31).

MARCEL (M.-J.-E.). — A propos de la chimiothérapie buccale nouvelle de la blennorrhagie ; premières impressions (*Soc. de méd. de Paris*, S. du 11-2-38, in Bull. n° 3, 1938).

MARSHALL (E.-K.-J.) and WALZL (E.-M.). — On cyanosis from sulfanilamide (*Bull. Johns Hopkins Hosp.* Août 1937, n° 61, p. 140).

MARSHALL (E.-K.-J.), EMERSON (K.-J.) CUTTING (W.-C.). — The renal excretion of sulfanilamide (*The Jl. pharm. and exp. therap.* vol. 51, n° 2, oct. 1937, p. 191-195).

— The distribution of sulfanilamide in the organisme (*Jl. Pharmac. and exp. therap.* vol. 61, n° 2, oct. 1937, p. 196 à 204).

— Sulfanilamide in blood and urine determination of. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* n° 36, 1937, p. 422, in quart *Jl. Pharmac.* vol. 10, n° 2, p. 266).

— Determination of sulfanilamide in blood and urine (*The Jl. Biol. Chemistry*, vol. 122, n° 1, déc. 1937, p. 263-273).

— Certain aspects of pharmacology of sulfanilamide (*Trans. Assoc. of am. physicians*, 1937, n° 52, p. 222).

— The toxicity of sulfanilamide (*J. Am. A.* 1938, n° 110, p. 252).

— P.a.b., sulfonamide absorption and excretion, method of determination in urine and blood (*J. am. Assoc.* 20-3-38, n° 108, p. 953-957).

Max LARDAT. — Traitement de l'urétrite blennorragique par 1162 F (*Jl. d'urol.* T. 45 n° 1, janv. 1938).

NEWMANN (B.-A.) and SHARLIT (H.). — Sulfanilamide photo sensitizing agent of skin (*J.A.M. Assoc.* 29-9-37, n° 109, p. 1036).

NICOLAIDES. — Sulfamide et sang (Thèse, Paris 1938).

NITTI (F.), BOVET (D.). — Action de 4-sulfamido 2-4 diamino-benzol (Prontosil) sur les infections streptococciques de la souris provoquées par des streptocoques d'origine humaine (*C.R. Soc. Biol.* T. 119, 1935, p. 1277).

NITTI (F.), BOVET (D.), TREFOUEL (J.). — Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par le P.a. sulfamide (C.R.).

O'HANLON (Q.-J.). — Sulfamide in gonococcal infection (*Brit. Med. Jl.* 20-9-37, p. 878).

PALAZZOLI et BOVET (D.). — La chimiothérapie de la blennorragie par les dérivés organiques du soufre (1162 F et 1399 F) (*Presse Méd.* 10-1-38).

— Conduite du traitement chimiothérapique de la blennorragie à l'aide des composés organiques du soufre (1162 F et 1399 F) (*Presse Méd.* 12-3-1938, p. 211).

PALAZZOLI. — Action du p.a.b. sulfamide sur la colibacillose urinaire (*Ann. Med. Chir.* t. III, n° 3, 15-3-38).

PATON (J.-P.-G.) and EATON (J.-C.). — Sulphemoglobinemia and methemoglobinemia following administration of p.a.b. sulfamid e(*Lancet* 15-3-37, n° 232, p. 1159).

PROOM (H.). — Dosage de la sulfamide dans le sang et d'autres liquides de l'organisme (*Lancet* 29-1-38 n° 5970, p. 260).

RAVINA (A.). — Indications et accidents du p.a. p. sulfamide (*Presse Méd.* 2-3-38, p. 332).

REUTER (F.-A.). — Use of sulfanilamide in treatment of Gonorrhea (*Med. Ann. Distr. fo Columbia in the Jl. Ann. Med. Assoc.* vol. 109 n° 3, July 1937, p. 238).

ROPER (R.). — Sulfanilamide in gonorrhea (*Lancet* n° 5959, 13-11-37, p. 1166).

- SAUPHAR (G.). — Essais de traitement des gonococcies par la chimiothérapie (*Soc. Med. de Paris*, s. du 11-2-38, in *Bull.* n° 3, p. 938).
- SIDI (E.). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (Thèse Paris, 1932).
- TORRES LEON (F.). — Sulfamide et spermatogénèse (Thèse, Paris, 1938).
- TREFOUEL (J. et Mme J.), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Activité du p.a.phényl sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin (*C.R. Soc. Biol.* 23-11-35, p. 756).
- Le mode d'action du p.a. phényl sulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales (*P.M.* 5-6-37, p. 839).
- Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses (*Ann. médico-chirur.*, t. III, n° 3, 15-3-38).
- VILLANI (A.-J.). — Treatment of pyelitis with sulfanilamide (*West Virg. Med. Jl.* Dec. 1937, p. 557, in the *J.A.M. Assoc.* vol. 110, n° 8, 19-2-38, p. 611).
- WEBSTER (R.-C.). — Sulfamide in gonococcal infection (*Brit. Med. Jl.* 9-10-37, p. 727).
- Sulfamilamide for gonorrhœa (*Lancet* n° 5957, 30-10-37, p. 1049-1050).
- WITHBY (M.). — Sulfanilamide in gonoccal infection (*Brit. Med. Jl.* 23-10-37, p. 838).
- YOUNG (C.-J.). — Agranulocytosis and p.a.b. sulfonamide (*Brit. Med. Jl.* 17-7-37 p. 105).

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	13
---------------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

<i>Historique</i>	15
Chapitre I. — Nature chimique des sulfamides	19
Chapitre II. — Mode d'action des sulfamides	21
Chapitre III. — ART. 1. — Action sur le gonocoque	23
ART. 2. — Traitement actuel de la blennor- ragie par les sulfamides	24
Chapitre IV. — Action sur l'organisme	29
Incidents causés par les sulfamides	29
ART. 1. — Système cardio-vasculaire	29
A) Cœur et T. A.	29
B) Action sur les éléments figurés	30
a) sur les hématies	30
b) sur les éléments blancs	30
c) sur l'hémoglobine	31
ART. 2. — Action sur la spermatogénèse	32
ART. 3. — Action sur le foie	33
ART. 4. — Incidents cutanés	33
ART. 5. — Action sur le système nerveux	34
ART. 6. — Action sur le rein (V. 3 ^e partie page 54)	34
ART. 7. — Accidents divers	34

DEUXIÈME PARTIE

<i>Absorption et élimination</i>	37
<i>Généralités</i>	37
ART. 1. — Dosage des sulfamides dans les urines	40
Technique	40
1. — Dosage de l'am. libre	40
2. — Dosage de l'am. combiné	41
ART. 2. — Mode opératoire	42

TROISIÈME PARTIE

<i>Action sur le rein</i>	54
<i>Généralités</i>	54
<i>Toxicité</i>	54
<i>Etude de certaines fonctions rénales</i>	57
<i>Tableau</i>	59
<i>Conclusions</i>	63
<i>Bibliographie</i>	65

ALFRED LAPIED
IMPRIMEUR
24, Rue Monsieur-le-Prince (VI^e)

